

令和元年6月11日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04427

研究課題名(和文) ヒトと類人猿のゲノムの大きな違い：組換え頻度に関する仮説のゲノム編集を用いた検証

研究課題名(英文) Differences in genome structure between humans and apes: test for hypothesis concerning recombination frequency

研究代表者

古賀 章彦 (Koga, Akihiko)

京都大学・霊長類研究所・教授

研究者番号：80192574

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：チンパンジーやゴリラは、染色体端部に、反復DNAを主成分とする特殊な構造物をもつ。ヒトではこれが消失している。チンパンジーの染色体からこの構造物を取り除くと、染色体腕部での組換え頻度が上昇した。また、チンパンジーの減数分裂で、この構造物が内部で組換えを起こすことを示す状況を見出し、染色体腕部の組換えを抑制するとの推測につながった。この構造物の消失が、染色体の構成の多様性をヒトにもたらしたと、考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ゲノムプロジェクトの結果から、ヒトとチンパンジーの間の塩基配列の違いは数%程度と推定された。しかしこれは、塩基配列の対応が見つかる部分を選び出しての推定値である。対応が見つからない領域は、比較の対象に含まれていない。そのような領域の大部分を占める要素として、反復DNAを主成分とする染色体端部の特殊な構造物がある。本研究課題は、この構造物の消失がヒトの進化へ及ぼした影響を追求し、ゲノム構成の多様性につながったとの推測を支持する結果を得た。ヒトへの進化に関して、効果は大きいと考えられるものの見過ごされている一面である。

研究成果の概要(英文)：Chimpanzees and gorillas carry at chromosome termini a specific structure consisting mainly of repetitive DNA, while humans do not. Its artificial removal from chimpanzee chromosomes resulted in an increase in the recombination frequency on chromosome arms. Another experiment to analyze the chimpanzee meiosis detected a phase suggesting the occurrence of recombination inside this structure and, in turn, suppression of recombination on chromosome arms. These results support our hypothesis that loss of this structure led to increased diversity in the chromosome organization of humans.

研究分野：分子進化学

キーワード：進化 ヒト 類人猿 ゲノム 染色体 反復配列 多様性

## 1. 研究開始当初の背景

### 1-1. ヒトと近縁種の系統関係

現存する生物種で、ヒトに系統関係が最も近いものは、チンパンジーとボノボである。ゴリラはその次に近く、この4種でヒト亜科を構成する。ヒト亜科のうちのヒト以外の種に、アフリカ類人猿という名称が与えられている。

### 1-2. ゲノムの構造の大きな違い

ヒトとアフリカ類人猿の間で、ゲノムの構造に関して大きく異なる点がある。染色体端部の巨大な構造物である。構造物はヘテロクロマチン(細胞周期の間期でもDNAが凝集したままの領域)からなり、そのDNA成分は、縦列反復配列の形状を呈する。アフリカ類人猿の染色体の端部にはこの構造物(以後、端部ヘテロクロマチンと称する)があり、ヒトにはない。種分化の後、ヒトの系統で端部ヘテロクロマチンが消失したことを、研究代表者および研究分担者は、本課題に先立つ挑戦的萌芽研究で、証明していた。

### 1-3. 染色体構成の違い

ヒトとアフリカ類人猿の間には、端部ヘテロクロマチンの有無とは別に、染色体次端部(末端に近い領域)の構成にも、顕著な違いがある。構成とは具体的には、異なる染色体(たとえば第3染色体と第7染色体)の間での交流の程度である。染色体の一部が他の染色体に移動する(転座)、他の染色体の一部を置換する(遺伝子変換)などの変異が、ヒトではアフリカ類人猿より高い頻度で生じている。すなわちヒトは、染色体次端部の構造に関して、類人猿より高い多様性を示す。

## 2. 研究の目的

### 2-1. 端部ヘテロクロマチンの意義に関する推測

ヒトへの進化を、遺伝子や染色体のレベルで解明する研究の一環として、端部ヘテロクロマチンの役割に着目した。ヒトでの端部ヘテロクロマチンの消失と、ヒトの高い染色体構造多様性は、別々に見出された現象である。ここに古典遺伝学の知見を組み込むと、前者が後者の原因であると推測することができる。古典遺伝学の知見とは、染色体間で乗換え(遺伝情報の面からは組換え)が起こるとその近辺ではさらなる乗換えが抑制されること(干渉とよばれる)である。

端部ヘテロクロマチンのDNA成分は、32塩基対の単位が縦列に反復する構造となっている。アフリカ類人猿に見られるこの特定の反復配列は、StSat(subterminal satellite)配列と名付けられている。端部ヘテロクロマチンがある場合、異なる染色体の間で、同じ塩基配列をもつ長大な領域が存在することになる。これから、端部ヘテロクロマチンの内部では、異なる染色体の間で相同組換えが起こりやすいであろうと、推測できる。そして組換えが起こった場合、その近辺に当たる次端部では、干渉のため、組換えの頻度が抑制されると考えられる。その結果として、染色体構造多様性が減少することになる。

ヒトでは、端部ヘテロクロマチンが消失した。それが染色体腕部での組換えの抑制を解除することになり、染色体構造多様性が増加した。このように、研究代表者および研究分担者は推測した。

### 2-2. 仮説および検証

この推測が正しいならば、「アフリカ類人猿の染色体から端部ヘテロクロマチンを除くと、染色体腕部の組換え頻度が上昇する」また「ヒトの染色体に端部ヘテロクロマチンを付加すると、染色体腕部の組換え頻度が低下する」ことが予想される。これを仮説として設定した。この仮説を実験で検証することを、本研究課題の目的とした。また、運よくチンパンジーの減数分裂の様相を調べる材料が入手できたため、仮説およびその前提が正しい場合に予測される現象を直接的に観察することも、目的に加えた。予測される現象とは、端部ヘテロクロマチンの内部での、異なる染色体の間での乗換えである。

## 3. 研究の方法

### 3-1. 端部ヘテロクロマチンの除去および付加

ゲノム編集のツールであるCRISPR/Cas9実験系を用いて、チンパンジー培養細胞(霊長類研究所で飼育する個体由来する繊維芽細胞)およびヒト培養細胞(HeLa細胞)に改変を施した。チンパンジー培養細胞に対しては、StSat配列の一部を認識して切断するようにプライムドを設計し、これを作製して細胞に導入した。期待したのは2種類の応答である。1つは、端部ヘテロクロマチンの複数の箇所を認識して切断し、中間の部分が脱落するように再度融合することである。もう1つは、切断箇所はたとえ1か所でもよいが、染色体の本体を含む断片に新

たにテロメアが形成され、その断片が生き残ることである。チンパンジーの染色体は、その多くが端部ヘテロクロマチンをもつ。そのすべてを対象とするものである。

CRISPR/Cas9 の処置を施した細胞を、培養皿に低密度でまいて培養を続け、細胞のクローンを形成させた。クローンが直径 1 mm 程度に達したところで、個々のクローンに分離して培養を続け、クローン細胞のストックを作った。その後、個々のクローンでの端部ヘテロクロマチンの所在および大きさを、C バンド染色の手法で調べた。その結果から、端部ヘテロクロマチンの数や量の減少の程度が大きいものを残した。そのクローンのストックに由来する細胞を再度培養し、CRISPR/Cas9 の処置から始まる操作を繰り返した。

ヒト培養細胞に対しては、第 11 と第 18 の各染色体の次端部を認識して切断するようにブラズミドを設計して作製し、これを導入した。導入の際には同時に、長さ 40 kb の端部ヘテロクロマチンのクローン DNA を供給した。このクローン DNA には、内部にネオマイシン耐性遺伝子を組込んでおいた。切断箇所に端部ヘテロクロマチンの挿入が起こることを期待し、挿入をもつ細胞のみが生き残るようにするものである。以上の戦略で臨んだものの、このヒト細胞に対する処置は難航し、最終的に、ヒト培養細胞への端部ヘテロクロマチンの不可は実現しなかった。

### 3-2. 組換え頻度の測定

チンパンジー培養細胞で、端部ヘテロクロマチンが効率よく縮小または消失したクローンにつき、C バンド染色および G バンド染色でのバンドの様相から、染色体の番号を特定した。その染色体の腕部にあつて、できる限りテロメア寄りとなる 20 kb の領域を、ゲノム塩基配列のデータベースから選定した。その領域の両端に対応するように、長さ 30 nt の PCR プライマーを設計した。

端部ヘテロクロマチンの縮小があつた細胞クローン、および元のチンパンジー細胞を、同じ条件で同時に、12 世代に渡って培養した。この培養では、常に対数増殖期またはそれに近い状態となるように細胞密度を調整し、染色体間の組換えが起こる機会とした。

培養の継続が終了した細胞から、ゲノム DNA を抽出し、異なる染色体に対応するプライマーがペアとなるよう条件で、PCR を行った。PCR で DNA 断片の増幅があつた場合は、染色体間で組換えが起こつたことが想定できる。そしてその断片をクローニングして塩基配列を調べること、実際に組換えであること、および組換えの地点を、確認した。

確認ができた場合は、テンプレート DNA に含まれている細胞の数の推定値、および培養の世代数から、1 世代あたりの組換え頻度を推定した。

### 3-3. 霊長類の他の種からの傍証

端部ヘテロクロマチンは、類人猿の染色体にはあつて、ヒトの染色体にはみられない。これと同様な例、すなわち、ある種がヘテロクロマチンをもち、近縁種はもたないという現象が、霊長類の他のグループでも観察されている。顕著な例は、テナガザル科にみられる。フクロテナガザル (*Symphalangus syndactylus*) には端部ヘテロクロマチン (ただし、塩基配列は StSat 配列とは異なる) があり、シロテナガザル (*Hylobates lar*) にはない。また、新世界ザルのオマキザル科にもみられる。アザラヨザル (*Aotus azarae*) は端部ヘテロクロマチン (塩基配列はさらに異なる) をもち、コモンマーモセット (*Callithrix jacchus*) はもたない。この 2 例につき、端部ヘテロクロマチンが短期間 (種や属の分化が起こる程度の時間スケール) で増幅または消失したか結果であるかどうかを、調べた。方法は、塩基配列データベースの検索、および PCR やサザンプロットなどの実験である。

### 3-4. 減数分裂での端部ヘテロクロマチンの効果

本研究課題の開始時には予定していなかったが、機会に恵まれ、チンパンジーの減数分裂を観察するための材料が入手できた。観察の結果から、端部ヘテロクロマチンの機能の推測に関して有力なデータが得られた。

チンパンジーの雄の生体に対して、精細管のバイオプシーを行い、減数分裂の種々の時期に該当する細胞を含む組織を、少量得た。これを固定して染色体の対合および分離の状況を観察した。なお、試料の採取は、飼育個体の通常健康診断で麻酔を施した際に、行ったものである。また、試料の採取、および試料を用いた実験はすべて、京都大学霊長類研究所が定める「サル類の飼育管理及び使用に関する指針」に則って実施した。

## 4. 研究成果

### 4-1. 端部ヘテロクロマチンの組換え頻度への影響

チンパンジー培養細胞に、端部ヘテロクロマチンの縮小または消失をもたらす処置を施し、処置の後に作製したクローンから最も効果的に縮小または消失が起こつたものを、染色体の様相を観察することで選んだ。この一連の工程を 4 回重ね、最終的に 3 か所ではほぼ消失の状態となった細胞が得られた。3 か所は、7p, 13p, 17q の腕の端部である。このうちの 7p と 13p を選び、その間で組換え頻度を測定することにした。この 2 か所を選んだ理由は、レトロラン

スポゾンやマイクロサテライト DNA などの反復配列が相対的に少ない領域が、みつかったことである。

それぞれにつき、領域を 20 kb に限定し、両端に対応するように PCR プライマーを作製した。そしてこの 20 kb の領域を、ゲノム DNA をテンプレートとした場合に PCR で増幅できることを、確認した。通常は 20 kb の領域を増幅することは、きわめて困難である。これを、ゲノム DNA の取扱いを工夫することで、克服した。工夫は 2 点である。1 つは、ゲノム DNA の抽出を、透析を中心とした処理とする（樹脂への吸着やエタノール沈殿などの処置を含まない）ことで、切断に起因する傷を減らすことである。もう 1 つは、抽出したゲノム DNA を制限酵素 *Xba*I で切断することである。対象とする領域の内部に *Xba*I の切断箇所がないこと、および外部の近い場所に切断箇所があることが、既知であった。テンプレートを断片化することで、最初の変性ステップでの効率上がることを、ねらったものである。

以上の準備との並行で、チンパンジーの無処理細胞（端部ヘテロクロマチンを除いていない細胞）と処理済細胞（端部ヘテロクロマチンを一部除いた細胞）のそれぞれを、1 細胞から始めて 12 世代に渡り、常に対数増殖期またはその近辺が続くことになる条件で、培養した。

この培養の後、それぞれにつき、染色体間の組換えを検出するための PCR を行った。無処理細胞からは計 15 個、処理済細胞からは計 36 個の PCR 生成物が得られた。これに、テンプレートに用いた細胞の数の推定値、培養世代数、対象とした領域の長さを加味して、組換え率を計算した。無処理細胞は  $3.0 \times 10^{-13}$  回/kb/世代、処理済細胞は  $7.2 \times 10^{-13}$  回/kb/世代の値が得られた。後者は前者の 2.4 倍である。

#### 4-2. 端部ヘテロクロマチンの動態に関する傍証

端部ヘテロクロマチンに関して、ヒト科の中でのチンパンジーとヒトに対応する状況が、テナガザル科にみられる。フクロテナガザルに端部ヘテロクロマチンがあり、シロテナガザルにはない。端部ヘテロクロマチンの DNA 成分はアルファサテライト DNA である。また、新世界ザルのオマキザル科にもみられる。アザラヨザルは端部ヘテロクロマチンをもち、コモナーモセットはもたない。ここでの端部ヘテロクロマチンは、研究代表者が *OwI*Rep 配列と名付けたものである。それぞれの DNA 成分の進化的起源を追求した。

まずフクロテナガザルのアルファサテライト DNA のクローニングを行い、約 40 kb の長さのクローンを 20 個得た。20 個のそれぞれがどの染色体に由来するかは、調べる手立てがなく不明であるが、ランダムサンプルであるため、異なる染色体が主体であろうと推測しても問題はない。20 個の塩基配列を調べ、すべてが明瞭な高次反復構造 (higher-order repeat structure) をもつことを示す結果を得た。この結果は、端部ヘテロクロマチンを構成しているアルファサテライト DNA が短期間に増幅したことを示唆する。

ヨザルの *OwI*Rep 配列の方は、特有の塩基配列をもつため、ゲノムデータベースでの類似性の検索が可能であった。*OwI*Rep 配列は HST6 とよばれる小規模反復配列に由来することがまず示唆されたため、HST6 の霊長類全体での変遷や増減を調べた。その結果から、*OwI*Rep が完成してそれが大規模に増幅したのは、ヨザルとマーモセットが分岐した後であるとの結論に、至った。

以上の 2 例はいずれも、種や属の分化が起こるレベルの時間スケールで、端部ヘテロクロマチンの大規模増幅が完了することを、意味する。ヒトの場合は、増幅ではなく消失であるものの、やはり同様の時間スケールでの現象である。3 例となったことは、端部ヘテロクロマチンの急速な増減が条件さえそろえば広く起こり得ることを、示唆する。

#### 4-3. 端部ヘテロクロマチンの減数分裂への影響

チンパンジーの雄成体から精細管の組織小片を得た。通常健康診断の機会に、麻酔下の個体にバイオプシーを行ったものである。この組織小片から分離した細胞をスライドグラスに広げた。この試料には、精子形成の減数分裂の最中にある細胞が、多数含まれている。この試料に対し、蛍光で標識した *StSat* 配列をプローブとして、染色体へのハイブリダイゼーションを行い、端部ヘテロクロマチンの詳細な形状を観察した。さらに、硝酸銀染色を行い、染色体上のヘテロクロマチン全般の様相も、観察した。

第一分裂前期の細糸期（レプトテン期）にある細胞では、大部分の染色体の端部が一か所に会合していた。会合がこの時期に起こるのは、減数分裂の通常の一過程である。この会合が維持されるのは、少なくとも哺乳類では一般に、短時間である。この会合は緩み、各染色体の端部が分離することになる。続く合糸期（ザイゴテン期）、さらには太糸期（パキテン期）にまで会合が続くことは、稀である。研究分担者・平井が過去に調べた結果では、太糸期で会合が維持されている細胞の割合は、アカゲザルで 0.2%、ニホンザルで 0% であった。

今回、チンパンジーの減数分裂の観察で、チンパンジーに特有といえる状況が見出された。太糸期の細胞の 32% (334/1034) で、全部または一部の染色体の端部で、会合が続いていた。

会合が解消する過程の詳細でも、興味深い現象が見つかった。分離が完了する直前に、*StSat* 配列が細く伸びて、そこだけでつながっている状態である。これから、会合を形成している間に *StSat* 配列の領域で乗換えが起こっているとの推測が、成り立つ。

#### 4-4. 考察および結論

チンパンジーの培養細胞で、一部の染色体から端部ヘテロクロマチンを除き、除かれた部分

に隣接する領域での組換え頻度を測定した。測定は、端部ヘテロクロマチンを除く処理をしていない細胞についても、同じ条件で同時に行った。この実験から、端部ヘテロクロマチンを除くことで組換え頻度は2.4倍に上昇するという結果が得られた。これは、研究代表者および研究分担者が想定している端部ヘテロクロマチンの進化的意義を、支持する。ヒトでは端部ヘテロクロマチンが消失し、これが染色体次端部での構造多様性の上昇を促進したとの意義である。

本研究課題の目的として、仮説を2つ設け、その検証を目指した。2つの仮説は「アフリカ類人猿の染色体から端部ヘテロクロマチンを除くと、染色体腕部の組換え頻度が上昇する」、また「ヒトの染色体に端部ヘテロクロマチンを付加すると、染色体腕部の組換え頻度が低下する」である。このうちの前者は、実験の結果を得て検証に至った。後者については、端部ヘテロクロマチンを付加する作業が難航し、仮説の検証は実現しなかった。

一方で、機会に恵まれ、途中で新しく加えた目的を達成した。チンパンジーの精子形成の状況を観察し、StSat配列の部分で乗換えが起こることを示唆する結果を、得たことである。この結果は、仮説の前提を補強するものであり、ひいては仮説の検証結果自体を補強することになる。とくに重要な点としては、減数分裂の観察であって、進化的意義の考察に現実性を与えることである。体細胞での実験結果に加え、生殖系列の細胞での状況が判明し、進化をテーマとする研究への大きな補強となった。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文](計9件)

Sujiwattanarat P, Thapana W, Srikulnath K, Hirai Y, Hirai H, \*Koga A (2015)  
Higher-order repeat structure in alpha satellite DNA occurs in New World monkeys and is not confined to hominoids.

Scientific Reports 5:10315. (査読有) doi: 10.1038/srep10315

Suntronpong A, Kugou K, Masumoto H, Srikulnath K, Ohshima K, Hirai H, \*Koga A (2016)  
CENP-B box, a nucleotide motif involved in centromere formation, occurs in a New World monkey.

Biology Letters 12 (3): 20150817. (査読有) doi: 10.1098/rsbl.2015.0817

Kugou K, Hirai H, \*Masumoto H, \*Koga A (2016)

Formation of functional CENP-B boxes at diverse locations in repeat units of centromeric DNA in New World monkeys.

Scientific Reports 6: 27833. (査読有) doi: 10.1038/srep27833

Irie M, Koga A, Kaneko-Ishino T, \*Ishino F (2016)

An LTR retrotransposon-derived gene displays lineage-specific structural and putative species-specific functional variations in eutherians.

Frontiers in Chemistry 4: 26. (査読有) doi: 10.3389/fchem.2016.00026

\*Hirai H, Hirai Y, Morimoto M, Kaneko A, Kamanaka Y, Koga A (2017)

Night monkey hybrids exhibit de novo genomic and karyotypic alterations: the first such case in primates.

Genome Biology and Evolution 9 (4): 945-955. (査読有) doi: 10.1093/gbe/evx058

\*Koga A, Tanabe H, Hirai Y, Imai H, Imamura M, Oishi T, Stanyon R, Hirai H (2017)  
Co-opted megasatellite DNA drives evolution of secondary night vision in Azara's owl monkey.

Genome Biology and Evolution 9 (7): 1963-1970. (査読有) doi: 10.1093/gbe/evx142  
Inoue Y, Saga T, Aikawa T, Kumagai M, Shimada A, Kawaguchi Y, Naruse K, Morishita S, Koga A, \*Takeda H (2017)

Complete fusion of a transposon and herpesvirus created the Teratorn mobile element in medaka fish.

Nature Communications 8 (1): 551. (査読有) doi: 10.1038/s41467-017-00527-2

Nishihara H, Stanyon R, Kusumi J, Hirai H, \*Koga A (2018)

Evolutionary origin of OwlRep a megasatellite DNA associated with adaptation of owl monkeys to nocturnal lifestyle.

Genome Biology and Evolution 10 (1): 157-165. (査読有) doi: 10.1093/gbe/evx28

Oizumi Y, Koga A, \*Kano H (2019)

Alpha satellite DNA-repeat OwlAlp1 forms centromeres in Azara's owl monkey.

Genes to Cells (in press) (査読有) doi: 10.1111/gtc.12701

### [学会発表](計11件)

古賀章彦、平井啓久(一般講演)

夜行性への移行に関与したと考えられるヨザルの大規模反復配列

第31回日本霊長類学会大会(2015/07、京都大学)

Suntronpong A, Kugou K, Masumoto H, Hirai H, Koga A(シンポジウム講演)

CENP-B box is likely to confer a selective advantage on its host organism  
日本遺伝学会第87回大会(2015/09、東北大学)  
Koga A(ポスター発表)  
Rapid replacement of centromeres by a variant-type repetitive DNA in a primate taxon  
Society for Molecular Biology and Evolution 2016 Conference(2016/07、Goldcoast, Australia)  
古賀章彦、平井啓久(一般講演)  
セントロメア反復配列の急速な入れ替わり:テナガザルとヨザルの例  
日本遺伝学会第88回大会(2016/09、日本大学(三島市))  
Koga A, Tanabe H, Hirai H(シンポジウム講演)  
Amplification of tandem repeat DNA may be responsible for a rapid shift from diurnality to nocturnality in a primate taxon  
第39回日本分子生物学会年会(2016/12、パシフィコ横浜)  
古賀章彦(シンポジウム講演)  
夜猿が昼行性から夜行性に戻ったことの分子レベルでの証拠  
日本進化学会第19回大会(2017/08、京都大学)  
Koga A, Nishihara H, Stanyon R, Hirai H(ポスター発表)  
Adaptation of owl monkeys to nocturnal lifestyle driven by rapid expansion of simple repeat sequence to form megasatellite DNA  
Society for Molecular Biology and Evolution 2018(2018/07、Pacifico Yokohama)  
古賀章彦、平井百合子、鷗殿俊史、松林清明、平井啓久(一般講演)  
チンパンジーにあってヒトにない大規模サテライトDNA:染色体端部での多様性創出に影響する可能性  
第34回日本霊長類学会大会(2018/07、武蔵大学(東京都))  
古賀章彦、田辺秀之、Roscoe Stanyon、西原秀典、平井啓久(シンポジウム講演)  
夜猿はサテライトDNAを巧みに利用し短期間で夜間視力を高めた  
日本遺伝学会第90回大会(2018/09、奈良先端科学技術大学院大学)  
Koga A(シンポジウム講演)  
Recruitment and co-option of megasatellite DNAs coordinately facilitated adaptation of owl monkeys to nocturnal lifestyle  
第41回日本分子生物学会年会(2018/11、パシフィコ横浜)  
Koga A(シンポジウム講演)  
Dynamic role changes among three megasatellite DNAs associated with adaptation of owl monkeys to nocturnal lifestyle  
2018 International Joint Conference on Genetics and Medicine(2018/11、Seoul, Korea)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

## 6. 研究組織

### 研究分担者

研究分担者氏名:平井啓久

ローマ字氏名: Hirai Hirohisa

所属研究機関名:京都大学

部局名:霊長類研究所

職名: 教授

研究者番号(8桁):10128308

研究分担者氏名:田辺秀之

ローマ字氏名: Tanabe Hideyuki

所属研究機関名:総合研究大学院大学

部局名:先導科学研究科

職名: 准教授

研究者番号(8桁):50261178

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。